



Ueber experimentelle Hyperglykaemie beim Menschen durch intravenöse Zuckerinjektion.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät

der

Grossherzoglich Badischen
Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg

vorgelegt von

Helene Pfitzer

aus Heidelberg.

HEIDELBERG.

Universitäts-Buchdruckerei von J. Hörning.

1915.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Dekan:
Prof. Dr. Braus.

Referent:
Prof. Dr. Moro.

1915.

Die Konzentration des Zuckers im Blute ist bei gewöhnlicher Kost nahezu konstant. Im menschlichen Organismus ist eine so gute Regulation ermöglicht trotz grösserer Schwankungen des Kohlehydratzuflusses und Kohlehydratverbrauchs einerseits durch Einschaltung von Zuckerdepots (Leber und Muskeln), andererseits durch Überwachung dieser Kohlehydratspeicher durch ein Drüsensystem, das im richtigen Momente diesen Depots die Reize zur Aufspeicherung oder Ausschüttung der Kohlehydratvorräte übermittelt. Eine Störung in diesem Betriebe kann durch irgend welche Schädigung eines der beteiligten Organe hervorgerufen werden und muss sich notwendigerweise durch Schwankungen des Zuckergehaltes des Blutes äussern. Der Blutzucker-gehalt ist mit den verschiedensten Methoden geprüft worden, es werden jetzt 0,06 % und 0,10 % als normale Grenzwerte angenommen. Einen höheren Blutzucker-gehalt findet man beim Diabetes mellitus, doch muss ein Überschreiten dieser Grenzwerte nicht unbedingt zur Glykosurie führen. Wir kennen vielmehr durch die Untersuchung aus der Noorden'schen Schule von E. Neubauer¹⁾, durch Weiland²⁾, Tachau³⁾ und durch Rolly⁴⁾ eine Reihe von Zuständen, wie fieberhafte Erkrankung und chronische Nephritis, bei denen der

1) Biochem. Zeitschrift, 25, 284, 1910.

2) Zentralbl. f. Phys. und Path. d. Stoffwechsels, 1910, Nr. 13.

3) Deutsches Archiv f. klin. Medizin, 102, 597, 1911.

4) Biochem. Zeitschrift. Bd. 48, 1913.

Zuckergehalt den normalen Grenzwert beträchtlich übersteigt, ohne dass es zum Übertritt von Zucker in den Harn kommt. Es schien daher wünschenswert, Versuche anzustellen, die über die Beziehungen zwischen Hyperglykämie und Glykosurie neue Gesichtspunkte ergeben könnten. Hyperglykämie ist der Ausdruck dafür, dass im Blute mehr Zucker kreist, als die Gewebe verbrauchen. Das kann seine Ursache in einem herabgesetzten Zuckerverbrauch in den Geweben oder in einem gesteigerten Zuckerzufluss von den Organen der Nahrungsaufnahme haben. Ich legte mir nun die Frage vor, wie verhält sich der gesunde und kranke Organismus, wenn der Zuckerzufluss zu den Geweben durch intravenöse Zuckereinjektion plötzlich um ein Vielfaches erhöht wird. In welcher Zeit klingt die Hyperglykämie ab und wann kommt es zum Übertritt von Zucker in den Harn.

Durch eine neue Methode von Bang¹⁾ sind wir in den Stand gesetzt, den Zuckergehalt des Blutes beliebig oft zu kontrollieren, da man zu jeder Untersuchung nur 0,1 bis 0,2 g Blut benötigt. Ich habe die Methode zuerst mit der Bertrand'schen Methode (Enteiweissung nach Michaelis und Rona) nachgeprüft und sie für Serienuntersuchungen als vollständig ausreichend gefunden. Die absoluten Werte der Bang'schen Mikromethode sind um 0,01 bis 0,02 % höher als die mit der Bertrand'schen Methode, auch haften ihr natürlich die gleichen Mängel an, wie jeder Reduktionsmethode, doch ist sie bisher die einzige Methode, die eine Fragestellung ermöglicht, zu der Serienbestimmungen in kurzen Intervallen nötig sind. Es kommt bei derartigen Untersuchungsreihen ja nicht nur auf die absoluten, sondern hauptsächlich auf die relativen Werte an. Bei

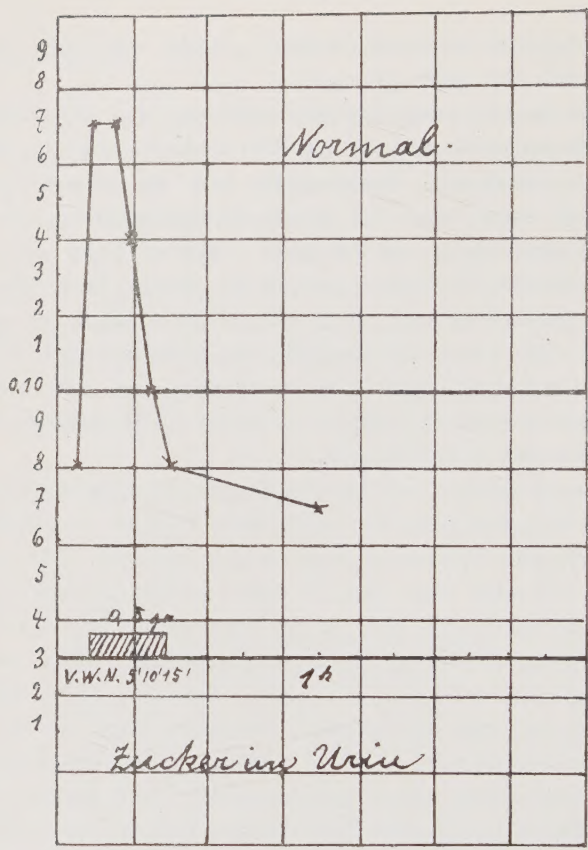
1) Blutzucker, 1913. Verlag: J. F. Bergmann, Wiesbaden.

den folgenden Untersuchungen wurde nur mit der Bang'schen Methode gearbeitet.

Als zweckmässig hat sich erwiesen, das mit stärkstem Fliesspapier aufgesaugte Blut in einem mit Gummi-stopfen versehenen Reagenzglas auf der chemischen Wage zu wägen und das gleiche Reagenzglas zur weiteren Verarbeitung zu benutzen. Ferner habe ich es als unerlässlich befunden, sobald die Bang'sche Kupferlösung zugegeben war, stets unter Kohlensäure zu arbeiten. Ich habe mir deshalb ein Kölbchen mit seitlichem Gaseinleitungsrohr blasen lassen, das man während der ganzen Operation an einen Kohlensäurekipp angeschlossen halten kann.

Zuerst wurde von 5 g angefangen in aufsteigender Menge verschiedenen Personen eine 7%ige sorgfältig pasteurisierte Traubenzuckerlösung¹⁾ injiziert. Bei 19 bis 21 g Zucker fand sich in dem $\frac{1}{4}$ Stunde nach der Injektion entleerten Urin 0,1 g Traubenzucker. Nachdem ich so den Schwellenwert festgestellt hatte, bei welchem zum erstenmal Zucker in den Harn übertritt, benutzte ich für die weiteren Versuche stets 500 ccm 7%ige Traubenzuckerlösung — 35 g, die ich aus einem Trichter in einer Viertelstunde in die Vene einfliessen liess. Der Zuckergehalt des Blutes wurde vorher, nachdem die Hälfte eingeflossen war, nach beendigter Injektion, in der ersten Viertelstunde alle 5 Minuten, dann nach 1 Stunde, nach 4 Stunden und eventuell nach 12 Stunden untersucht. Es sind bei allen Injektionen die gleichen Zeiten eingehalten worden, damit man die Blutzuckerkurve vergleichen kann.

1) An dieser Stelle möchte ich nicht versäumen, Herrn Oberapotheker Dr. Rapp für die Herstellung der Zuckerlösung zu danken.



a

Normal.

	Blutzucker	Harnzucker
	‰	g
Vor der Injektion	0,08	0
Während der Injektion	0,17	
Nach der Injektion	0,17	0,5
5 Minuten nach der Injektion	0,14	
10 " " " "	0,10	
15 " " " "	0,08	
1 Stunde " " " "	0,07	0

Normal.

	Blutzucker	Harnzucker
	$\frac{0}{0}$	g
Vor der Injektion	0,07	0
Während der Injektion	0,12	
Nach der Injektion	0,12	
5 Minuten nach der Injektion .	0,12	0,3
10 " " " " . .	0,10	
15 " " " " . .	0,07	
1 Stunde " " " . .	0,09	0

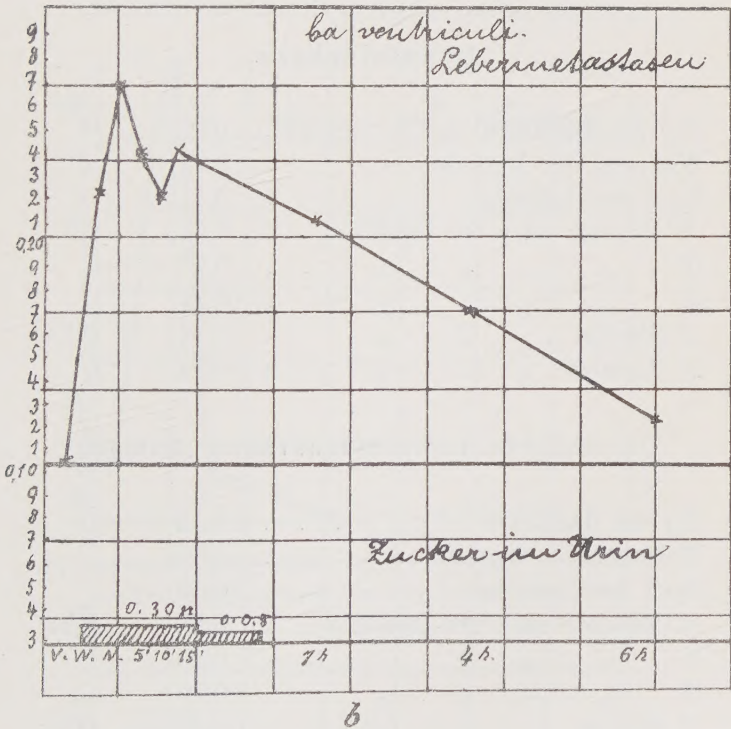
Normal.

	$\frac{0}{0}$	g
Vor der Injektion	0,09	0
Während der Injektion	0,19	
Nach der Injektion	0,21	
5 Minuten nach der Injektion .	0,17	0
10 " " " " . .	0,13	
15 " " " " . .	0,10	
1 Stunde " " " . .	0,10	0
4 Stunden " " " . .	0,09	0

F. Voit hat angegeben, dass bei subkutaner Injektion von Traubenzucker erst bei Injektion von 60 g Spuren vom Zucker im Harn auftreten, bei 100 g 2,64 g. Noorden¹⁾ beobachtete bei alimentärer Glykosurie bei Darreichung von 150 g Traubenzucker 0,15 g im Harn, bei 250 g 0,52 g. Trotz nahezu aufs doppelte gesteigerter Zuckerzufuhr steigt die Zuckerausscheidung in ganz unverhältnismässig geringer Weise. Die gleiche Tatsache konnte ich bei der intravenösen Injektion beobachten. Bei 20 g Zucker intravenös 0,1 g im Harn, bei 35 g intravenös 0,5 g im Harn. Beidemale 7 $\frac{0}{0}$ ige Zuckerlösung und viertelstündige Injektionszeit. Während man bei der subkutanen Injektion und der ali-

1) Die Zuckerkrankheit, 1912.

führt. Eine ähnliche Beobachtung liegt von Tachau¹⁾ vor, der durch alimentäre Zuckergaben bei Leberkranken eine länger dauernde Erhöhung des Blutzuckerwertes fand. Bei Schädigungen, die die Leber treffen, scheint zuerst von den Leberfunktionen der Glykogenaufbau quantitativ zu leiden. Die kranke Leber vermag nicht so rasch zu funktionieren als die gesunde. Der Blutzuckergehalt bleibt deshalb länger erhöht, warum es aber während dieser hyperglykämischen Periode nicht zu Glykosurie kommt, kann ohne Heranziehung unbewiesener Theorien nicht erklärt werden.



1) Deutsche med. Wochenschr. 687, 1913.

Ca. ventric. Lebermetastasen (Autopsie).

	Blutzucker	Harnzucker
	$\frac{0}{0}$	g
Vor der Injektion	0,10	0
Während der Injektion	0,22	
Nach der Injektion	0,27	
5 Minuten nach der Injektion . .	0,24	0,30
10 " " " " . .	0,22	
15 " " " " . .	0,24	
1 Stunde " " " . .	0,21	0,05
4 Stunden " " " . .	0,17	0
6 Stunden " " " . .	0,11	0

Leberzirrhose.

	$\frac{0}{0}$	g
Vor der Injektion	0,09	0
Während der Injektion	0,22	
Nach der Injektion	0,31	
5 Minuten nach der Injektion . .	0,24	0,5
10 " " " " . .	0,22	
15 " " " " . .	0,21	
1 Stunde " " " . .	0,12	0
4 Stunden " " " . .	0,14	0

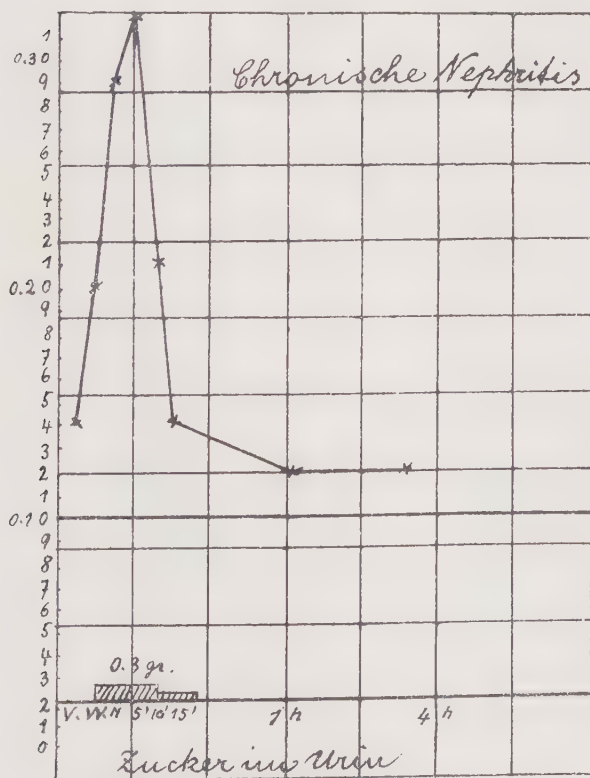
Ca. ventric. Lebermetastasen (Autopsie).

	$\frac{0}{0}$	g
Vor der Injektion	0,12	0
Während der Injektion	0,30	
Nach der Injektion	0,30	
5 Minuten nach der Injektion . .	0,28	2,75
10 " " " " . .	0,25	
15 " " " " . .	0,29	
1 Stunde " " " . .	0,18	0,30
4 Stunden " " " . .	0,16	0

Lebermetastasen.

	Blutzucker	Harnzucker
	$\%$	g
Vor der Injektion	0,09	0
Während der Injektion	0,35	
Nach der Injektion	0,31	
5 Minuten nach der Injektion . . .	0,30	0,9
10 " " " "	0,20	
15 " " " "	0,17	
1 Stunde " " " "	0,17	0,32
4 Stunden " " " "	0,18	0
6 " " " "	0,12	0

Die untersuchten Fälle waren nicht ikterisch.



Bei chronischer Nephritis mit Blutdrucksteigerung findet man meistens eine persistierende Hyperglykämie (E. Neubauer, Weiland, Tachau). Es schien deshalb interessant, bei chronischen Nephritiden das Abklingen der Blutzuckerkurve nach intravenöser Injektion zu untersuchen.

Die Kurven zeigen alle einen erhöhten Anfangswert, einen sehr steilen Anstieg nach der Injektion und ein Zurückgehen auf den erhöhten Anfangswert innerhalb 15 Minuten, wie bei einem Normalen. Die Glykosurie ist trotz der hohen Werte unmittelbar nach der Injektion ganz geringfügig, eher etwas kleiner als bei den normalen Kurven. Die Annahme einer grösseren „Dichtigkeit des Nierenfilters“ bei chronischer Nephritis scheint kein zutreffendes Bild für die hier vorliegenden Störungen zu geben. Die stark veränderte Niere dürfte vielmehr bis zu einem gewissen Grade die Fähigkeit verloren haben, aus einem zuckerreichen Blute einen zuckerhaltigen Harn zu sezernieren.

Chronische Nephritis (R.R. 190—130).

	Blutzucker	Harnzucker
	‰	g
Vor der Injektion	0,14	0
Während der Injektion	0,20	
Nach der Injektion	0,29	
5 Minuten nach der Injektion . .	0,32	0,3
10 " " " " " . .	0,21	
15 " " " " " . .	0,14	
1 Stunde nach " " " . .	0,12	0
4 Stunden " " " " . .	0,12	0

Chronische Nephritis (Autopsie) (R.R. 210—130).

	Blutzucker	Harnzucker
	$\frac{0}{100}$	g
Vor der Injektion	0,14	0
Während der Injektion	0,27	
Nach der Injektion	0,28	
5 Minuten nach der Injektion . .	0,30	0,2
10 " " " " " . .	0,33	
15 " " " " " . .	0,22	
1 Stunde " " " " " . .	0,14	0
4 Stunden " " " " " . .	0,18	0

Gichtniere.

	$\frac{0}{100}$	g
Vor der Injektion	0,16	0
Während der Injektion	0,24	
Nach der Injektion	0,35	
5 Minuten nach der Injektion . .	0,24	0,13
10 " " " " " . .	0,20	
15 " " " " " . .	0,16	
1 Stunde " " " " " . .	0,19	0
4 Stunden " " " " " . .	0,16	0

Gichtniere.

	$\frac{0}{100}$	g
Vor der Injektion	0,14	0
Während der Injektion	0,29	
Nach der Injektion	0,36	
5 Minuten nach der Injektion . .	0,27	0
10 " " " " " . .	0,23	
15 " " " " " . .	0,15	
1 Stunde " " " " " . .	0,12	0
4 Stunden " " " " " . .	0,12	0

Von grösstem Interesse ist natürlich, die Blutzuckerkurve von Zuckerkranken nach intravenöser Zuckerinjektion zu verfolgen, zumal Untersuchungen über die Verwertung von intravenös zugeführtem Zucker bei Diabetikern nicht vorliegen. Untersucht wurden 2 Fälle von ganz leichtem Diabetes, die bereits nach dem ersten zuckerfreien Diättag entzuckert waren, drei mittelschwere Fälle, die zur Entzuckerung längere Zeit benötigten und ein Fall von schwerem Diabetes, der nicht entzuckert werden konnte. Von diesen hatte der eine kein Azeton, der zweite wenig und der dritte bis zu 3 g Azeton. Die Nahrung war so geregelt, dass bei einem Kohlehydratgehalt von 250—300 g eine leidliche Zuckerkonstanz in der täglichen Urinmenge erzielt wurde, um ein Mass zu haben, wie die intravenös zugeführten Zuckermengen verwertet oder ausgeschieden wurden.

Fall 6 hatte eine Diät, die 100 g Kohlehydrat enthielt.

Diabetes I (leichter Fall).

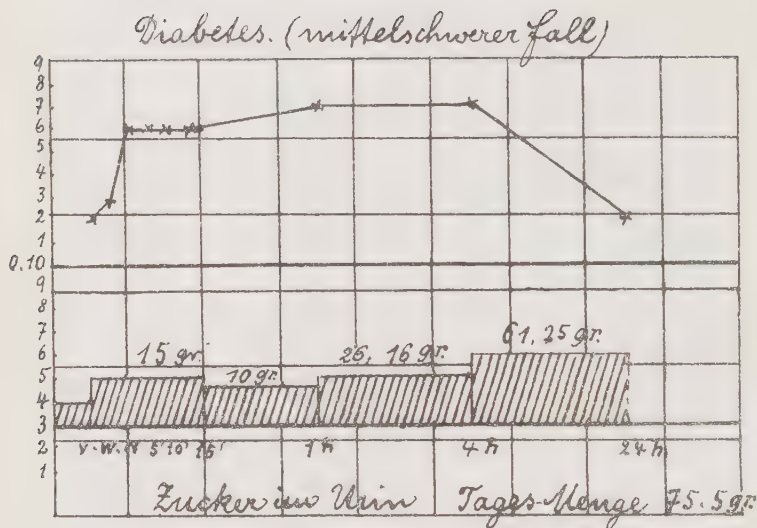
	Blutzucker	Harnzucker Tagesmenge
	%	g
Vor der Injektion	0,09	am Vortag 2,5
Während der Injektion	0,13	
Nach der Injektion	0,17	
5 Minuten nach der Injektion . .	0,12	3,6
10 " " " " . .	0,10	
15 " " " " . .	0,11	
1 Stunde " " " . .	0,08	1,62
4 Stunden " " " . .	0,09	0
4—24,, " " " " . .	—	0,8

Diabetes II (leichter Fall).

	Blutzucker	Harnzucker
	%	g
Vor der Injektion	0,09	am Vortag 1,2
Während der Injektion	0,16	
Nach der Injektion	0,29	
5 Minuten nach der Injektion	0,20	6
10 " " " "	0,16	
15 " " " "	0,15	
1 Stunde " " "	0,08	1,6
4 Stunden " " "	0,10	0
4—24 Stunden nach der Injektion	—	0,4

Diabetes III (leichter Fall).

Vor der Injektion	0,11	am Vortag 21
Während der Injektion	0,21	
Nach der Injektion	0,17	
5 Minuten nach der Injektion	0,12	4
10 " " " "	0,12	
15 " " " "	0,12	
1 Stunde " " "	0,10	5,52
2 Stunden " " "	—	3
3 " " " "	—	1,85
4 " " " "	—	4
4—24 " " " "	—	15,90



Diabetes IV (mittelschwerer Fall).

	Blutzucker	Harnzucker
	%	Tagesmenge
Vor der Injektion	0,12	am Vortag 75,5
Während der Injektion	0,13	
Nach der Injektion	0,16	
5 Minuten nach der Injektion	0,16	15
10 " " " "	0,16	
15 " " " "	0,16	
1 Stunde " " " "	0,17	10
2 Stunden " " " "	—	15
3 " " " "	—	6,91
4 " " " "	0,17	4,25
4—24 " " " "	—	61,25

Diabetes V (mittelschwerer Fall).

	Blutzucker	Harnzucker Tagesmenge
	$\%$	g
Vor der Injektion	0,12	am Vortag 51,7
Während der Injektion . .	0,18	
Nach der Injektion	0,21	
5 Minuten nach der Injektion	0,17	
10 " " " "	0,17	
15 " " " "	0,13	
1 Stunde " " "	0,14	4,35
2 Stunden " " "	—	3,90
3 " " " "	—	1,40
4 " " " "	0,14	2,54
4—24,, " " "	—	52,6

Diabetes VI (schwerer Fall).

	$\%$	g
Vor der Injektion	0,13	am Vortag 106
Während der Injektion . .	0,22	
Nach der Injektion	0,18	
5 Minuten nach der Injektion	0,18	16
10 " " " "	0,18	
15 " " " "	0,18	
1 Stunde " " "	0,16	6
2 Stunden " " "	—	4
3 Stunden " " "	—	6
4 " " " "	0,15	16
4—24,, " " "	—	99

Man sieht, dass die Blutzuckerkurve bei den leichteren Fällen sich annähernd verhält wie beim Normalen, etwas steilerer Anstieg und ein wenig verlangsamtes Abklingen. Im Urin findet sich ungefähr 12—14 % des injizierten Zuckers wieder. Im Fall 3 das gleiche Bild der Zuckerkurve, jedoch 37 % des injizierten

Zuckers im Urin. Bei den mittelschweren und schweren Fällen eine nicht sehr hohe, flache Kurve, im Urin erscheint die ganze injizierte Zuckermenge wieder. Die Azetonausscheidung wurde nicht wesentlich verändert. Die leichten Fälle bedürfen keiner weiteren Deutung. Der Organismus hat die Fähigkeit, Zucker aufzuspeichern oder zu verbrennen, nicht verloren. Es handelt sich nur um eine geringe Störung im Kohlehydrat-haushalt, anders bei den schweren Fällen. Der Organismus ist vollständig unfähig, den eingeführten Zucker zu verwerten. Es kommt aber nach der Injektion nicht zu einer momentanen raschen Erhebung der Blutzuckerkurve, sondern der Zucker verschwindet zum grössten Teile aus dem Blut und wird erst allmählich wieder an das Blut abgegeben und im Harn ausgeschieden. Die Kohlehydratdepots sind scheinbar nicht fähig, den aufgenommenen Zucker längere Zeit bei sich zu behalten und schütten ihn langsam wieder ins Blut aus. Eine andere Erklärung dieses experimentellen Befundes scheint mir nicht möglich.

Bei Fall 4 und 5 wurde, nachdem sie durch strenge Diät entzuckert waren, abermals eine intravenöse Zuckerinjektion gemacht.

Fall 4. Entzuckert.

	Blutzucker	Harnzucker Tagesmenge
	%	g
Vor der Injektion	0,10	am Vortag 0
Während der Injektion . .	0,15	
Nach der Injektion	0,14	
5 Minuten nach der Injektion	0,13	4,8
10 " " " "	0,12	
15 " " " "	0,12	
1 Stunde " " "	0,10	2,58
2 Stunden " " "	—	0,01
3 " " " "	—	0
4 " " " "	0,09	0
4—24 " " " "	—	0

Fall 5. Entzuckert.

	Blutzucker	Harnzucker
	%	Tagesmenge
		g
Vor der Injektion	0,10	am Vortag 0
Während der Injektion . . .	0,17	
Nach der Injektion	0,19	
5 Minuten nach der Injektion	0,19	8
10 " " " "	0,15	
15 " " " "	0,14	
1 Stunde " " "	0,11	4
2 Stunden " " "	—	0,5
3 " " " "	—	0
4 " " " "	0,10	0
4—24 " " " "	—	0

Die Kurven sind den Kurven der leichten Diabetiker ähnlich geworden, ungefähr 75 % des injizierten Zuckers wurde zurückbehalten und vom Organismus wieder in normaler Weise verarbeitet. Von anderen Fällen, die ich injiziert habe, sei hier noch die Kurve eines Falles von Morbus Addisonii wiedergegeben.

Morbus Addison.

	%	g
Vor der Injektion	0,08	am Vortag 0
Während der Injektion . . .	0,11	
Nach der Injektion	0,18	
5 Minuten nach der Injektion	0,15	0
10 " " " "	0,14	
15 " " " "	0,14	
1 Stunde " " "	0,11	
2 Stunden " " "	—	
3 " " " "	—	
4 " " " "	0,09	0
4—24 " " " "	—	

Die Blutzuckerkurve verhält sich wie bei einem Normalen, doch trat im Urin keine Spur von Zucker auf.

Zusammenfassung. In allen Fällen wurde die intravenöse Injektion von 7%iger Traubenzuckerlösung ohne Beschwerden überstanden (nur zweimal geringe Temperaturerhöhung). Der Normale scheidet zum ersten Male bei 20 g injiziertem Traubenzucker eine Viertelstunde nach der Injektion Bruchteile eines Grammes Zucker im Urin aus. Die Zuckerausscheidung im Harn bei grösseren Injektionen wächst nicht im Verhältnis zu mehr injizierten Glykose. Der Blutzuckerwert des Normalen ist bei Injektion von 500 ccm 7%iger Traubenzuckerlösung nach einer Viertelstunde wieder auf dem Normalniveau. Der Leberkranke behält stundenlang nach der Injektion eine Hyperglykämie ohne Glykosurie. Bei chronischer Nephritis erhalten wir von einem erhöhten Anfangswert ausgehend eine sehr steile Kurve und ein Zurückgehen auf den Anfangswert in einer Viertelstunde, dabei nur eine geringfügige Glykosurie. Bei Diabetes mellitus wird in schweren Fällen der ganze injizierte Traubenzucker, bei leichten Fällen nur ein mässiger Bruchteil desselben im Harn ausgeschieden. Dabei ist die Blutzuckerkurve in den schweren Fällen nicht steil, sondern langgestreckt und flach, in den leichten Fällen den Werten des Normalen sehr ähnlich.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer Herrn Prof. Friedrich von Müller in München für die liebenswürdige Überlassung des Krankenmaterials meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Gleichzeitig danke ich auch dem Assistenten an der dortigen Klinik, Herrn Dr. Thannhauser für die Anregung zu der Arbeit und seine dauernde Unterstützung bei den Versuchen.

Lebenslauf.

Ich, Helene Pfitzer, bin geboren am 26. IV. 1888 in Heidelberg. Meine Eltern waren der o. ö. Professor für Botanik an der Universität Heidelberg, Dr. phil. Ernst Hugo Heinrich Pfitzer und Emilie Pfitzer geb. Tittmann.

Ich besuchte 3 Klassen der Oberrealschule in Heidelberg und bestand hier im Juli 1909 die Reifeprüfung. Dann studierte ich Medizin: die ersten 5 Semester in Heidelberg, wo ich im Februar 1912 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Im Frühjahr 1912 begab ich mich nach München und studierte hier 3 Semester. Die beiden letzten Semester studierte ich wieder in Heidelberg und bestand hier am 26. August 1914 das ärztliche Staatsexamen. (Notprüfung.) Am 10. September 1914 erhielt ich daraufhin die Approbation. Seither bin ich als Assistenzärztin an der Chirurg. Klinik in Heidelberg beschäftigt.
